

UNCLASSIFIED

**Defense Technical Information Center
Compilation Part Notice**

ADP013770

TITLE: How to Alleviate Jet Lag/The Chronobiotic Substances [Comment
reduire les effects du decalage horaire: les substances chronobiologiques]

DISTRIBUTION: Approved for public release, distribution unlimited

This paper is part of the following report:

TITLE: Sleep/Wakefulness Management in Continuous/Sustained
Operations

To order the complete compilation report, use: ADA412900

The component part is provided here to allow users access to individually authored sections of proceedings, annals, symposia, etc. However, the component should be considered within the context of the overall compilation report and not as a stand-alone technical report.

The following component part numbers comprise the compilation report:

ADP013762 thru ADP013770

UNCLASSIFIED

Comment réduire les effets du décalage horaire : les substances chronobiotiques (How to Alleviate Jet Lag/ The Chronobiotic Substances)

**Médecin en Chef Didier Lagarde,* M.D., Ph.D. et
Médecin Principal Maurice Beaumont**, M.D., Ph.D.**

* Délégation Générale pour l'Armement
DGA/DSP/STTC/SH
26 bd Victor
00457 Armées
France

** Institut de Médecine Aéronautique
IMASSA
BP 73
91223 Bretigny/Orge
France

ABSTRACT: The current operational concept relies upon sustained or continuous operations that demand 24-hour round-the-clock capability so that they need a high level of performances overnight and a good quality of sleep during short rest periods before working. Otherwise, numerous missions need air transportation across multiple time zones, making the personnel exposed to jet-lag desynchronosis. This results in sleep disturbances, daytime sleepiness and performance impairment that tend to increase the hazard of mission failure and of casualties. Therefore, alleviating these disturbances appears to be of major interest. It can be proposed at first organisational methods consisting of adapting workload to individual's skill and of relieving personnel as much as possible, regarding mission's scheduling. Physiological methods are known to alleviate jet lag syndrome by taking naps of at least 30 min of duration at anytime in the nycthemeron and to hasten resynchronisation by exposure to bright light or darkness according to an appropriate schedule, by taking meals and practising physical exercises according to appropriate schedule. If all these methods cannot be applied due to environmental conditions, it can be proposed a pharmacological help using (i) hypnotic agents to promote sleep after the flight to assist in sleep timed to coincide with the nocturnal rest period at the destination or (ii) psychostimulant agents to maintain vigilance and performance during the flight and the following recovery period or (iii) melatonin to hasten the resynchronisation of the circadian system. We performed a real world study on jet lag called "operation Pegasus" that confirmed the hastening effect of melatonin on resynchronisation in a subjective rather than in an objective point of view but this study also brought some evidence of the positive effects of a new formulation of caffeine, slow release caffeine, in maintaining performance and vigilance during 10-12 hours following intake and also in speeding up the resynchronisation of biological rhythms. Therefore, we think that slow release caffeine could be included in a scheme of sleep/wakefulness management during continuous operations.

I- PREAMBULE

Le concept opérationnel actuel réside dans la réalisation d'opérations soutenues ou continues nécessitant un niveau de performances élevé et prolongé dès le déploiement de troupes. Nombreuses sont les missions qui s'effectuent Hors-Métropole, sous mandat des Nations Unies par exemple ; citons le déploiement d'une équipe médico-chirurgicale Française au Timor Oriental. Le transport des troupes peut alors inclure un vol transméridien de longue durée, c'est-à-dire un déplacement rapide avec franchissement de plusieurs fuseaux horaires. Communément appelé « jet-lag » par les auteurs anglo-saxons, les effets du décalage horaire lié à ce type de déplacement et la privation de sommeil fréquemment associés se traduisent par une fatigue, des troubles du sommeil, une somnolence diurne et une diminution des performances et de la vigilance qui peuvent nuire à la sécurité des personnels et/ou à la réussite de la mission (1).

La gestion du rythme veille-sommeil en opération prend alors toute son importance, notamment lorsqu'il est impossible de relever assez fréquemment le personnel. Il peut être proposé des mesures organisationnelles ou ergonomiques portant sur l'adaptation de la charge de travail ou la rotation des personnels (2). Les méthodes physiologiques consistent à induire avant le départ une adaptation partielle au fuseau horaire du lieu d'arrivée (3) ou encore à inclure des petits sommeils (« naps ») de façon éparse dans le nyctémère (2, 4). Les mesures pharmacologiques peuvent être appliquées soit pour induire le sommeil, soit pour prolonger l'état d'éveil ou encore pour faciliter la resynchronisation des rythmes biologiques.

L'une ou l'autre de ces mesures peut être appliquée pour atténuer le syndrome du décalage horaire, selon le profil type du vol et les conditions environnementales qui caractérisent le lieu d'arrivée. En outre, ces mesures seront plus ou moins efficaces en raison d'une variabilité individuelle extrême en regard de la sévérité du syndrome : un caractère extraverti, un tempérament "du soir" plutôt que "du matin", une grande motivation, un rythme de sommeil stable et un jeune âge sont en faveur d'un rétablissement rapide. De plus, le profil de sécrétion (amplitude et acrophase) de la mélatonine, hormone qui contrôle les rythmes de l'organisme comme nous le verrons, présente une grande variabilité interindividuelle mais une faible variabilité intra-individuelle d'une nuit à l'autre. Toutefois, un rythme biologique donné se resynchronisera d'autant plus rapidement que son amplitude est faible, ce qui est également soumis à une variabilité inter et intra individuelle. Il existe enfin une grande variabilité individuelle de la réponse au traitement pharmacologique du syndrome du décalage horaire, comme pour tout autre traitement.

Au cours de cet exposé, seront décrites les méthodes organisationnelles, physiologiques et pharmacologiques permettant d'atténuer le syndrome du décalage horaire. Avant de conclure, le descriptif de ces différentes méthodes sera suivi d'un exemple d'étude grandeur nature sur le décalage horaire dont la méthodologie et dont les principaux résultats seront présentés succinctement.

II- MESURES DE TYPE ORGANISATIONNELLE

Certaines mesures peuvent être prises avant le début du vol transmérien, d'autres pendant, mais aucune n'est efficace totalement en raison des variabilités individuelles exposées précédemment.

2.1- Les mesures à envisager avant le vol

Certaines sont faciles à appliquer et représentent un moyen important de la gestion de la vigilance.

2.1.1- L'information

Le personnel doit être informé de l'importance de la gestion de son sommeil avant le début de la mission

2.1.2- Le sommeil prophylactique

Un temps de sommeil de 4 heures le soir avant le vol de nuit peut conduire à une amélioration de la performance (5).

2.1.3- Le double équipage

Planifier le vol de longue durée en intégrant la possibilité de doubler l'équipage est une mesure évidemment très efficace bien que parfois difficile à appliquer.

2.1.4- La charge de travail et l'heure de début de la mission

Nicholson et son équipe (5) ont montré que le niveau de performance d'un équipage dépend de deux points essentiels : le rythme de travail sur plusieurs jours qui conditionne l'efficacité du sommeil et l'heure du début de la mission pour tenir compte de la rythmicité circadienne de la performance.

Il est ainsi conseillé :

- de limiter le nombre global d'heures de travail en fonction de la durée de la mission afin d'obtenir un sommeil réparateur au cours des périodes de repos. En raison d'un effet cumulatif des heures de travail irrégulier, le nombre global d'heures de travail compatible avec un sommeil efficace n'augmente pas linéairement avec le nombre de jours de mission. Par exemple, un équipage peut gérer 55 heures de travail sur une durée de 7 jours, mais seulement 25 heures de plus sur une durée de 14 jours. Il faut tenir compte de ce fait dans la programmation des missions sous peine d'un sommeil de mauvaise qualité et donc d'une diminution de la capacité opérationnelle.
- de déterminer l'heure du début de la mission en tenant compte de la rythmicité circadienne de la performance, dans le cadre d'une opération soutenue. En effet, la performance augmente de 5h00 à 17h00 et diminue de 17h00 à 5h00 chez les sujets synchronisés à l'alternance jour-nuit. Or, la durée du travail influe sur la performance : celle-ci est élevée au début de la mission, rejoint sa valeur habituelle à la 5^{ème} heure de travail continu et se dégrade ensuite pour arriver à un palier minimal au bout de 12 heures. C'est pourquoi dans le cadre d'une opération soutenue, il vaut mieux commencer son service à 2h00 qu'à 14h00 : dans le 1^{er} cas, le niveau de performance sera maintenu sur la durée de la mission car le niveau de performance élevé au début de la mission va compenser le creux circadien nocturne alors que la baisse de performance lors de la 2^{ème} moitié de la période de travail va coïncider avec le niveau maximum diurne ; par contre, si le service commence à 14h00, la performance au cours de la 2^{ème} moitié de la période de travail va être très dégradée puisque la baisse liée à la durée va coïncider avec le creux circadien nocturne.

2.1.5- Anticipation du décalage

Le processus adaptatif au décalage horaire peut être amorcé avant le départ, pour décaler progressivement le début et la fin des phases successives d'exposition quotidienne à la lumière et à l'obscurité et de la sorte avancer le pic de sécrétion de la mélatonine.

Par exemple, d'un point de vue pratique, les athlètes français participant aux jeux olympiques de Sydney avaient été soumis à un décalage horaire de 8 heures en avance de phase. Pour raccourcir activement la durée de la période de resynchronisation, la commission médicale du Comité National Olympique et Sportif Français leur avait proposé d'observer un calendrier précis dès le 5^{ème} jour précédant le décollage. Il consistait à avancer d'une heure par jour, les horaires de lever et de coucher, de repas et d'entraînement physique. Dès le lever, il fallait s'exposer pendant 3 heures à un éclairage halogène intensif tout en réalisant un exercice physique, puis prendre une douche fraîche et un petit déjeuner. A l'inverse, en fin d'après-midi, il fallait ne plus s'entraîner, mais se relaxer, prendre une douche chaude et se coucher de plus en plus tôt.

Pendant le vol, il était recommandé de prendre des repas légers et de dormir pendant la seconde partie du trajet.

A l'arrivée, il était recommandé d'attendre la fin d'après-midi pour dormir, c'est-à-dire d'accumuler une dette de sommeil.

Pendant le séjour en Australie, le renforcement des synchroniseurs externes consistait à s'entraîner dès le matin et surtout entre 12h00 et 16h00, sous la lumière du soleil, sans porter de lunettes de soleil et à se relaxer le soir en ambiance calme et de faible luminosité ; une douche

chaude était préconisée pour faciliter l'endormissement, mais la prise de somnifères était proscrite.

2.2- Les mesures à envisager pendant l'opération

Le personnel doit aussi être informé de l'intérêt et de la nécessité de gérer son sommeil à l'arrivée pour limiter la privation de sommeil et la baisse de performance liées au décalage horaire. En effet, le meilleur remède contre une privation de sommeil est le sommeil lui-même. De courtes périodes de sommeil (siestes ou naps) d'une durée d'au moins une demi-heure, et même de 10 minutes ont montré leur efficacité sur le maintien d'une partie des performances (2, 4). Tout petit somme aussi court soit-il et quelle que soit sa place dans le nycthémère permettra de restaurer une partie des capacités du personnel mais il faut savoir que l'horaire de la sieste détermine son efficacité : les sommes les plus restaurateurs sont ceux qui sont pris entre 3h00 et 6h00 ou entre 16h00 et 18h00. De plus, les siestes sont suivies d'une période d'inertie de 15 minutes environ après le réveil, ce qui oblige à programmer ces périodes de sommeil en fonction des impératifs horaires de la mission.

III- MESURES PHYSIOLOGIQUES

Ces mesures physiologiques portent sur un renforcement des synchroniseurs externes des rythmes physiologiques et biologiques. Un rappel physiopathologique permettra de comprendre cette partie importante du traitement des troubles du décalage horaire.

3.1- Rappel sur la physiopathologie du décalage horaire

L'alternance jour-nuit est avec le rythme travail-repos, le principal synchroniseur externe chez l'homme. La lumière du jour synchronise l'horloge biologique interne, les noyaux suprachiasmatiques, grâce à des voies nerveuses issues de la rétine. Cette horloge est le véritable pacemaker des fonctions neurovégétatives. Celui-ci délivre, sans influence extérieure, de façon régulière et répétitive ses informations selon une périodicité de 25 h. Il reçoit aussi des informations provenant du monde extérieur et les transmet à une glande, l'épiphyse, qui sécrète une hormone, la mélatonine, pendant la nuit suivant l'alternance lumière/obscurité. La mélatonine dont la sécrétion est stimulée par l'obscurité et inhibée par la lumière diurne, permet l'ajustement de la période du noyau suprachiasmatique à 24 h : l'épiphyse est le resynchronisateur permanent de l'horloge principale. Les divers rythmes biologiques hormonaux (mélatonine, cortisol...), végétatifs (température, cycle veille-sommeil...) et comportementaux (activité, énergie...) auront ainsi une rythmicité circadienne renforcée. Le rôle de la mélatonine est donc de renseigner l'organisme sur la position de l'alternance jour/nuit, pour mettre en phase celui-ci avec son environnement.

Le décalage horaire induit un état de dyschronisme qui est la résultante de deux facteurs. D'une part, l'horloge biologique, réglée sur l'heure du pays d'embarquement, est décalée par rapport aux synchroniseurs externes (alternance lumière-obscurité, alternance travail-repos, horaires de prise des repas, etc.) auxquels elle est exposée dans le pays de destination : c'est la désynchronisation externe (6). D'autre part, les divers rythmes biologiques de l'organisme (sécrétions hormonales, température centrale, veille-sommeil) ne se resynchronisent pas à la même vitesse et vont ainsi se décaler entre eux : c'est la désynchronisation interne (7). La symptomatologie du décalage horaire apparaît après un vol de 5 fuseaux horaires ou plus et elle est d'autant plus marquée que le nombre de fuseaux horaires traversés augmente (8). Le sens du vol a son importance : un vol vers l'est, nécessitant une avance de phase (avancer l'heure de sa montre pour la faire coïncider avec l'heure solaire), est moins bien toléré qu'un vol vers l'ouest, nécessitant un retard de phase. Globalement, la capacité de resynchronisation des différents

rythmes biologiques de l'organisme sous l'action des synchroniseurs externes est estimée à 1 heure par jour pour un voyage vers l'est contre une 1h30 pour un voyage vers l'ouest.

3.2- Renforcement des synchroniseurs externes

Quoiqu'il en soit, ce délai de resynchronisation passive peut être raccourci par des mesures actives portant sur le renforcement des synchroniseurs externes à l'arrivée. Le plus puissant d'entre eux est l'alternance lumière obscurité.

3.2.1- La photothérapie

On peut utiliser un puissant éclairage halogène indirect d'au moins 10000 lux, mais la lumière du jour est encore plus efficace : ce processus d'éclairement est la photothérapie. Le contrôle horaire précis du début et de la fin de l'exposition à la lumière et à l'obscurité, selon les recommandations de Houpt et coll. (9), constitue ainsi un puissant moyen d'action sur le cycle veille-sommeil.

3.2.2- L'aspect nutritionnel

Ce contrôle du rythme jour-nuit doit être accompagné d'une hygiène de vie rigoureuse portant sur la quantité, la qualité et l'horaire de prise des repas. Le rôle des repas sur la performance (10), du glucose sur les processus de mémorisation (11) et de certains nutriments précurseurs de neurotransmetteurs, agissant sur les comportements (12) sont connus depuis des années. Les performances psychomotrices diminuent après un repas trop calorique (13) ou après un glucidique alors qu'un apport protéique serait moins pénalisant (14). Il apparaît que l'aliment glucidique à forte valeur hédonique, et de ce fait recherché quand la fatigue commence à faire son œuvre, risque de provoquer les quelques instants de somnolence en trop. La prise successive de petits repas comprenant des hydrates de carbone complexes et des aliments protido lipidiques permet d'assurer un apport calorique suffisant sans provoquer de pic insulino glucidique péjoratif au maintien de la vigilance. Par ailleurs, le fractionnement de la prise alimentaire permet de rompre la monotonie de ce type de situation.

3.2.3- La réduction du bruit

Le renforcement des synchroniseurs sociaux passe également par le contrôle de l'ambiance sonore grâce au port de bouchons d'oreille.

3.2.4- Exercice physique

La pratique d'un exercice physique sous la lumière du jour le matin permet d'accélérer la resynchronisation des rythmes circadiens (cf. §2.1.5).

3.3- Cas du séjour de courte durée

Un cas particulier est celui d'un vol transmériidien vers l'est suivi d'un séjour très court, 48 heures au maximum, dans la zone d'arrivée et d'un retour dans la zone de départ. Dans ce cas, plutôt que d'essayer de se resynchroniser aux horaires du lieu d'arrivée sans en avoir le temps, mieux vaut essayer de conserver ceux de la zone de départ. Ceci impose dès l'arrivée, de se reposer la journée en ambiance calme (port de bouchons d'oreille), de faible luminosité (port d'un masque de sommeil) et de s'exposer la nuit à une lumière vive.

IV- MESURES DE TYPE PHARMACOLOGIQUE

Il est évident que certaines des recommandations de nature physiologique précédemment citées sont soit difficiles à suivre pour le militaire en opérations, soit inefficaces en raison du contexte. On peut alors proposer une aide pharmacologique pour faciliter la resynchronisation

des rythmes biologiques, pour induire le sommeil, ou encore pour maintenir et prolonger l'état d'éveil.

4.1- La mélatonine

La mélatonine est une hormone dérivée de la sérotonine, sécrétée par la glande pinéale (épiphyse) lors de l'obscurité (15). La sécrétion de mélatonine commence vers 21-22 h, atteint son pic vers 3 h ($50-70 \text{ pg.ml}^{-1}$ dans le plasma), et cesse vers 7-9 h. Le profil de la mélatonine (amplitude et acrophase) présente une grande variabilité inter-individuelle mais une faible variabilité intra-individuelle d'une nuit à l'autre. Le rythme de la mélatonine est peu sensible aux effets de masquage (influence d'un stimulus externe) hormis celui engendré par la lumière. La demi-vie de la mélatonine administrée par voie orale est de 35 à 50 min ; son métabolite hépatique principal (90 %) est la 6-sulfomélatonine dont l'excrétion urinaire reflète bien la quantité de mélatonine sécrétée et permet une évaluation fiable et non invasive du rythme de la mélatonine.

Cette hormone reflète la longueur de la nuit et serait le messenger de la photopériode, c'est-à-dire le signal temporel permettant de synchroniser les rythmes circadiens internes sur les synchroniseurs externes. Elle a un effet hypnogène rapide, transitoire et diminue l'état de vigilance et la température centrale pendant 3 à 4 heures, à la dose de 0.3 à 5 mg ; ces effets sont contraires à ceux induits par la lumière vive. L'apport de mélatonine exogène permet d'avancer ou de retarder les rythmes selon l'heure d'administration de l'hormone (16, 17). Ce pouvoir de la mélatonine exogène repose sur sa capacité à modifier la sécrétion endogène selon une courbe de réponse de phase et non par un phénomène classique de rétrocontrôle négatif. La courbe de réponse de phase de la mélatonine exogène est opposée à celle de la lumière : alors que le rythme de sécrétion de la mélatonine endogène et donc les rythmes circadiens sont retardés par une exposition à la lumière vive en début de nuit et avancés par une exposition en fin de nuit, la prise de mélatonine en début de nuit avance les rythmes mais elle les retarde quand elle est administrée en fin de nuit (18, 19). Les récepteurs de la mélatonine, présents dans le noyau suprachiasmatique et le cortex cérébelleux, ont une sensibilité maximale en fin d'exposition lumineuse (en fin de journée) et minimale en fin de sécrétion de mélatonine (au petit matin) ; c'est pourquoi il est plus facile d'obtenir une avance de phase par l'administration de mélatonine qu'un retard de phase, eu égard aux variations de sensibilité de ses récepteurs (20). De plus, les effets de la mélatonine exogène sur le système circadien sont moindres que ceux de la lumière : ainsi, la mélatonine exogène est incapable d'entraîner le rythme de la température interne (19).

Les études de toxicité chez le rat n'ont pas pu déterminer la dose létale 50. En l'absence de toxicité, l'administration de mélatonine exogène a été réalisée à plusieurs reprises chez l'homme dans le cadre d'études à des doses pharmacologiques pour mieux comprendre son rôle physiologique mais aussi envisager des applications thérapeutiques pour les troubles des rythmes biologiques. La mélatonine a montré un certain succès dans les cas d'insomnie par retard de phase, d'insomnie des personnes âgées, d'insomnie liée à la cécité et enfin d'insomnie liée au jet-lag. Mais ces études étaient basées essentiellement sur une évaluation subjective de l'effet de la mélatonine et rarement sur une évaluation objective.

En dehors de ces études, l'usage de la mélatonine est totalement libre et largement répandu aux Etats-Unis pour lutter contre les troubles du sommeil malgré l'absence d'une étude contrôlée prouvant indiscutablement son efficacité dans une indication précise. Le fait est que la Food and Drug Administration (FDA) classe la mélatonine non comme un médicament mais comme un supplément alimentaire ; aux Etats-Unis, l'hormone est préférentiellement extraite de la glande pinéale de bœuf. La mélatonine de synthèse est disponible sur prescription en Grande Bretagne et sa disponibilité est variable selon les pays. En France, elle n'a pas obtenu l'autorisation de mise sur le marché. Elle est en vente libre sur de nombreux réseaux Internet mais seules les fabrications sous licence garantissent l'origine synthétique, la pureté et le dosage de l'hormone.

De nombreuses études sur le terrain ont montré que l'administration de mélatonine exogène réduit les manifestations du décalage horaire, en particulier les troubles du sommeil et la somnolence diurne. La dose la plus couramment utilisée est de 5 mg mais le schéma d'administration est variable suivant les protocoles. La durée du traitement va de 3 à 9 jours ; il commence au plus tôt 3 jours avant le vol et au plus tard le lendemain du vol ; il finit en général 3 ou 4 jours après le vol, voire 5 ou 7. En fait une administration préventive trop précoce peut faire apparaître une somnolence par action sédatrice et hypnotique proprement dite de la mélatonine, mais aussi par son pouvoir de synchronisation. L'horaire de la prise du traitement doit être régulier : avant, pendant et après le voyage, elle doit correspondre à l'heure du coucher dans le pays d'arrivée. Pour un vol vers l'est, les prises préventives auront lieu en fin d'après-midi pour réaliser une présynchronisation, c'est-à-dire commencer l'avance de phase nécessaire à l'adaptation dans le pays de destination. Une fois arrivé, le traitement est pris au moment du coucher.

Au cours de ces études, on a donc pu démontrer une amélioration significative des symptômes du jet-lag par la mélatonine, mais il s'agissait presque toujours d'évaluations subjectives, au moyen d'échelles visuelles analogiques ou de questionnaires sur le sommeil, la vigilance, l'asthénie et l'humeur. L'unique évaluation objective du sommeil par actimétrie a montré une augmentation de la durée du sommeil (de 1 h environ) sous mélatonine (10 mg pendant 9 jours) mais aucun effet sur les performances, la vigilance et l'humeur (21). Par contre, l'évaluation objective de la resynchronisation des rythmes biologiques a montré une resynchronisation plus rapide des cycles de la mélatonine endogène et du cortisol (15, 22).

4.2- Les hypnotiques

De nombreuses études ont montré les effets des agents hypnotiques sur les perturbations du sommeil liées au décalage horaire (23-25). Les benzodiazépines constituent la plus grande classe de la famille des hypnotiques ; elles sont connues pour faciliter l'endormissement, réduire la fragmentation du sommeil et augmenter la durée totale de sommeil chez le sujet sain et l'insomniaque. Le zolpidem et la zopiclone qui ne sont pas des benzodiazépines ont de plus tendance à augmenter la durée de sommeil lent profond. Un élément déterminant de l'utilité de ces substances est leur durée d'action (23). Ainsi, les bénéfices attendus de l'usage de ces médicaments peuvent être masqués par des effets indésirables qui diminueraient la capacité opérationnelle après la période de repos. Après un vol transméridien, les agents hypnotiques dont la durée d'efficacité est comprise entre 3 et 5 heures peuvent être prescrits pour maintenir le sommeil pendant la phase d'adaptation aux nouveaux horaires, sans aucun effet délétère sur la performance. Dans de telles situations, les hypnotiques agissent plus probablement par leur effet inducteur de sommeil que par un hypothétique effet resynchronisant (26).

Les hypnotiques ont donc un intérêt évident dans le cadre du décalage horaire ; ils en ont également un dans celui des opérations continues. Ainsi, le témazépam, une benzodiazépine dont la demi-vie est comprise entre 5 et 8 heures, a été utilisé pour induire le sommeil de récupération des pilotes anglais impliqués dans la guerre des Malouines en 1982 (27). La durée d'incapacitation étant de 6 heures au maximum, il importait de coordonner la prise de la substance avec le planning de la mission.

4.3- Les psychostimulants

Un niveau d'éveil compatible avec la réalisation de missions nocturnes peut être maintenu avec des substances psychostimulantes. Les amphétamines, utilisées depuis des décennies, ont de graves effets secondaires cardio-vasculaires (tachycardie), végétatifs (hyperthermie, risque de coup de chaleur) et neurologiques (altération du sommeil de récupération, tolérance, syndrome de sevrage) (28) qui limitent leur emploi dans le temps. D'autres molécules éveillantes ont montré leur capacité à maintenir les performances

psychomotrices et cognitives pendant 12 heures (pémoline) à 48 voire 64 heures (modafinil), tout en étant dépourvues d'effets secondaires majeurs (4, 29-32). Enfin, de nombreuses recherches portent sur les possibilités d'utilisation de la caféine en conditions opérationnelles (33). Parce que l'effet éveillant du café est fugace (34) et que ses effets secondaires (tachycardie, tremblements, irritabilité, diurèse) ne sont pas négligeables (28), une nouvelle forme galénique de caféine, la caféine à libération prolongée (LP), a été récemment mise au point par le centre de recherches de la société Nestlé (Nestec, Vevey, Suisse). La caféine LP apporte une cinétique adaptée à un véritable traitement car elle permet un effet pharmacodynamique optimal pendant l'éveil tout en assurant des taux plasmatiques de caféine trop faibles au coucher pour interférer avec l'endormissement (atteinte du plateau plasmatique dans les quatre heures suivant la prise et maintien de ce plateau pendant 4 à 6 heures) (35). De plus, les concentrations obtenues 24 heures après l'administration sont insuffisantes pour permettre, sur une courte période d'administrations répétées, une accumulation de caféine susceptible d'engendrer des effets adverses. Lagarde et coll. (36) ont montré les effets de trois doses différentes (150, 300 et 600 mg) de caféine LP chez le sujet humain privé de sommeil pendant 32 heures et ont observé le meilleur rapport efficacité/effets indésirables avec la dose de 300 mg. La même équipe a montré que la caféine LP à cette dose de 300 mg est aussi efficace que le modafinil (200 mg) pour maintenir la vigilance et les performances cognitives au cours d'une privation partielle de sommeil de 18 heures en horaires décalés (15h00-9h00) (37).

La caféine à libération prolongée, par son effet psychostimulant, constitue ainsi un traitement symptomatique de la somnolence observée au décours du décalage horaire. Elle pourrait également en être un traitement étiologique car elle facilite la resynchronisation des rythmes biologiques après une privation de sommeil (38). Ceci pourrait s'expliquer par une limitation de la sécrétion endogène de mélatonine par un effet antagoniste de la caféine s'exerçant sur les récepteurs A_{2b} à l'adénosine présents notamment sur les cellules de la glande pinéale.

Les propriétés psychostimulantes et resynchronisantes de la caféine à libération prolongée laissent à penser qu'elle pourrait être efficace pour atténuer le syndrome du décalage horaire. De plus, l'efficacité de la mélatonine sur ce syndrome n'a été vérifiée que d'un point de vue subjectif. Nous avons donc réalisé une étude de terrain (Opération Pégase) pour, d'un point de vue objectif, confirmer l'efficacité de la mélatonine et pour évaluer l'intérêt de la caféine à libération prolongée dans l'atténuation du syndrome de jet-lag.

V- OPERATION PEGASE

Cette étude a été effectuée en coopération avec l'Armée de l'Air Française, l'US Air Force et l'US Air Force Research Laboratory de Brooks, Texas, pour montrer l'intérêt d'une aide pharmacologique dans le maintien de l'efficacité opérationnelle d'une troupe après un décalage horaire Ouest-Est de 7 heures.

Les effets de la mélatonine exogène (5 mg) et de la caféine LP (300 mg) sur la resynchronisation des principaux rythmes biologiques ont été comparés de façon subjective mais aussi objective versus placebo, selon un protocole randomisé, contrôlé et en double aveugle.

27 volontaires (18 hommes, 9 femmes, 15 Caucasiens, 9 Hispaniques et 3 Afro-Américains, âge: 35.3 ± 8.1 ans.; poids: 77.6 ± 15.8 kg; taille: 170 ± 10 cm) issus d'une unité de Réserve de l'US Air Force ont participé à cette étude, dont le protocole expérimental avait été agréé par les comités d'éthique de l'hôpital Robert Ballanger d'Aulnay sous Bois, France et de l'hôpital de San Antonio, Texas, Etats-Unis.

Ces volontaires sont restés 6 jours et nuits à Brooks Air Force Base, les 5 premiers ont été consacrés à la synchronisation des rythmes circadiens et aux procédures de familiarisation aux différents tests, les 6^{èmes} jour et nuit ont été consacrés à l'enregistrement des variables de référence. Le lendemain, les sujets sont partis pour Mont de Marsan, France, par un vol de 9

heures vers l'est à travers 7 fuseaux horaires. La période de resynchronisation des rythmes prise en compte dans l'étude s'est étendue sur les 10 jours et 9 nuits qui ont suivi l'arrivée puis les sujets sont repartis aux Etats-Unis.

Les sujets ont été séparés en 3 groupes homogènes de 9 personnes : un groupe a reçu une gélule de caféine LP (300 mg) à 7h00 locales pendant les 5 premiers jours de la période de resynchronisation ; un autre groupe a reçu une gélule de mélatonine (5 mg) la veille du vol à 17h00 locales, le jour du vol à 16h00 locales et les 3 premiers jours en France à 23h00 locales, selon le protocole préconisé par Arendt et coll. (15, 39) ; le 3^{ème} groupe a reçu une gélule de placebo aux mêmes horaires que les deux autres groupes.

140 paramètres ont été pris en compte pour évaluer le sommeil, les performances cognitive, psychomotrice et physique, l'humeur, l'état clinique et hormonal. Plus précisément, le sommeil a été mesuré par enregistrement électroencéphalographique (EEG) selon des critères standard (40) et par des agendas de sommeil (41), les performances cognitive et psychomotrice par des tests de la STRES Battery de l'OTAN (36), la performance physique par la mesure de la force des poignets et de la puissance musculaire des membres inférieurs (42), la somnolence diurne par des tests subjectifs et par actimétrie (43-45), la fatigue centrale par un test CFF (critical flicker-fusion test) (46, 47) et l'humeur par des échelles visuelles analogiques (48). De plus, les déphasages et la resynchronisation des rythmes circadiens ont été évalués par des mesures de la température centrale et des dosages salivaires de la mélatonine et du cortisol, ces 3 paramètres sont en effet des marqueurs reconnus du système circadien (49). Sauf pour ce qui concerne les enregistrements EEG du sommeil et l'enregistrement actimétrique en continu, tous les tests ont été effectués la veille du vol (référence) et chaque jour de la période de resynchronisation le matin entre 9h00 et 12h00 et l'après-midi entre 14h00 et 17h00, ces horaires correspondant respectivement aux périodes d'hypervigilance et d'hypovigilance de l'individu (50).

Les principaux résultats ont confirmé l'effet délétère du décalage horaire sur le sommeil qui était perturbé durant les 5 premières nuits, si bien que les sujets étaient somnolents pendant les 5 premiers jours de la période de resynchronisation ; les performances étaient également amoindries.

La mélatonine n'a pas modifié le sommeil ni amélioré la vigilance qui sont restés comparables à ceux du groupe placebo. Si la performance physique du groupe mélatonine est maintenue (force de la main), voire augmentée (force des membres inférieurs) pendant les premiers jours de resynchronisation, il n'en est pas de même avec la capacité attentionnelle qui est diminuée le 1^{er} jour ni avec les performances cognitives (STRES Battery) dont 2 paramètres seulement ont été améliorés en 5 jours. Aucune étude portant sur l'évaluation objective des performances cognitives sous mélatonine n'avait été réalisée jusqu'ici. La mélatonine améliore principalement l'humeur et la qualité subjective du sommeil, mais diminue aussi la sensation de fatigue liée au décalage horaire (15). L'augmentation des performances physiques pourrait justement être liée à l'amélioration de l'humeur et à une plus grande motivation des sujets.

Les sujets du groupe caféine ont vu une nette amélioration de leurs performances cognitives et physiques dans les 5 jours suivant le vol. Le test CFF est nettement amélioré dans les heures qui ont suivi la 1^{ère} prise du traitement (J1 au matin) et aussi l'après-midi, ce qui s'explique par l'atteinte du plateau plasmatique de caféine LP en 4 heures et par son maintien pendant 6 heures (35). La caféine LP a amélioré 24 paramètres évalués par la Stres Battery portant notamment sur le temps de réponse et le nombre de bonnes réponses aux divers tests de raisonnement et de mémorisation, la capacité attentionnelle (effet non significatif), ainsi que la force de la main et l'endurance des muscles des membres inférieurs. Il est intéressant de noter que la caféine LP n'a amélioré que les paramètres dégradés par le décalage horaire, et non pas les performances qui n'étaient pas préalablement affectées (51). Nous avons retrouvé dès le 2^{ème} jour de la resynchronisation, l'effet éveillant bien connu de la caféine. Cet effet sur la vigilance s'est rapidement estompé à partir du 5^{ème} jour correspondant à l'arrêt de la prise de caféine, ce

qui confirme les résultats d'une autre étude qui a montré que la durée d'efficacité de la caféine LP ne dépasse pas 9 à 13 heures suivant la prise (36). Ces améliorations des niveaux de performance et de vigilance ont été observés sans aucun effet indésirable de la caféine LP sur le sommeil.

Enfin, cette étude a confirmé la désynchronisation du système circadien sous l'effet du décalage horaire chez le groupe placebo et l'effet resynchronisant de la mélatonine dès le 6^{ème} jour suivant le vol transméridien. Il est très intéressant de noter que les rythmes du cortisol et de la mélatonine du groupe caféine LP étaient resynchronisés également au 6^{ème} jour, ce qui laisse à penser que la caféine LP pourrait aussi exercer une action chronobiotique.

VI- CONCLUSION

En raison d'une dégradation des niveaux de performances et de vigilance, le syndrome du décalage horaire constitue un problème majeur aussi bien en milieu militaire en raison de l'augmentation importante du nombre de missions dans des zones éloignées en latitude qu'en milieu civil en raison de l'explosion du nombre de passagers transportés.

L'intensité et la fréquence de ce syndrome en dépit de variations inter individuelles importantes justifient la mise en place de mesures plus ou moins efficaces et pratiques selon le contexte environnemental.

Les mesures organisationnelles à type d'adaptation de la charge de travail et de recherche de la plus grande adéquation possible entre les compétences individuelles et le poste de travail sont loin d'être à négliger.

L'amélioration des niveaux de vigilance et de performances doit être recherchée dans un premier temps par des mesures physiologiques consistant à dormir par périodes courtes, dès qu'on le peut, en tenant compte du planning de la mission et à observer une hygiène de vie (exercice musculaire, repas, exposition à la lumière) rigoureuse.

Lorsque ces mesures sont difficilement applicables, une aide pharmacologique légère caractérisée par son efficacité, son innocuité et sa facilité d'administration doit être prise en considération. Les hypnotiques de nouvelle génération pris après le vol aident à caler le sommeil sur les horaires du lieu d'arrivée, et les psychostimulants comme le modafinil maintiennent la vigilance et les performances pendant 48 heures sans effet secondaire majeur et la mélatonine accélère la resynchronisation des rythmes biologiques.

L'étude « opération Pégase » a confirmé l'effet resynchronisant de la mélatonine sur le plan subjectif ; le fait marquant de ce travail est l'intérêt que peut apporter la caféine à libération prolongée dans la gestion de la veille et des performances en opération incluant un décalage horaire. En effet, cette substance exerce un effet psychostimulant classique mais de longue durée (10-12 heures), associé à des propriétés resynchronisantes des rythmes biologiques : par la conjugaison de ces deux actions, la caféine LP atténue de façon importante le syndrome du décalage horaire.

REFERENCES

1. Linde L, Bergström M. The effect of one night without sleep on problem solving and immediate recall. *Psychological Research* 1992; 54:127-136.
2. Lagarde D, Batéjat D. Some measures to reduce the effects of prolonged sleep deprivation. *Neurophysiologie Clinique* 1995; 25:376-385.
3. Dann S, Lewy AJ. Scheduled exposure to day-light. A potential strategy to reduce jet lag following transmeridian flight. *Psychopharmacological Bulletin* 1984; 20:566-568.
4. Batéjat D, Lagarde D. Naps and modafinil as countermeasures for the effects of sleep deprivation on cognitive performance. *Aviation Space and Environmental Medicine* 1999; 70(5):493-498.

5. Nicholson A. Duty hours and sleep patterns in aircrew operating world wide routes. *Aerospace Medicine* 1982; 43:138-141.
6. Smolensky MH, Paustenbach DT, Scheving LE. Biological rhythms, shift-work and occupational health. In: Cralley L, Cralley L, eds. *Biological responses, Industrial hygiene and toxicology*. 2nd edition ed. New York: Wiley, 1985; 175-312.
7. Reinberg A, Motohashi Y, Bourdeleau P, Andlauer P, Lévi F, Bicakova-Rocher A. Alteration of period and amplitude of circadian rhythms in shift-workers. *European Journal of Applied Physiology* 1988; 57:15-25.
8. Gundel A, Wegmann HM. Transition between advance and delay response to eastbound transmeridian flights. *Chronobiology International* 1989; 6(147-156).
9. Houpt TA, Boulos Z, Moore-Ede MC. MidnightSun: software for determining light exposure and phase-shifting schedules during global travel. *Physiological Behaviour* 1996; 59:561-568.
10. Smith AP, Kendrick AM. Meals and performance. In: Saith AP, Jones DM, eds. *Handbook of human performance*. London: Academic Press Limited, 1992; 1-23.
11. Hall JL. glucose enhancement of performance on memory tests in young and aged humans. *Neuropsychologia* 1989; 9:1129-1138.
12. Van Praag HM, Wurtman RJ. Use of nutrients that are neurotransmitter precursors to modify behaviors. *Psychopharmacology Bulletin* 1984; 3:595-598.
13. Smith A, Ralph A, Mc Neill G. Influence of meal size on post-lunch changes in performance efficiency and mood. *Appetite* 1991; 16:85-91.
14. Spring B. Psychobiological effects of carbohydrates. *Journal of Clinical Psychiatry* 1989; 5(suppl):27-33.
15. Arendt J, Aldhous M, English J, Marks V, Arendt JH. Some effects of jet lag and their alleviation by melatonin. *Ergonomics* 1987; 30(9):1379-1393.
16. Arendt J. *Melatonin and the mammalian pineal gland*. London, England: Chapman Hall, 1995.
17. Arendt J, Deacon S. Treatment of circadian rhythm disorders-melatonin. *Chronobiology International* 1997; 14:185-204.
18. Lewy AJ, Ahmed S, Latham Jackson JM, Sack RL. Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chronobiology International* 1992; 9:380-392.
19. Middleton B, Arendt J, Stone B. Complex effects of melatonin on human circadian rhythms in constant dim light. *Journal of Biological Rhythms* 1997; 12:467-475.
20. Dawson D, Encel N, Lushington K. Improving adaptation to simulated night-shift: timed exposure to bright light versus daytime melatonin administration. *Sleep* 1995; 18:11-21.
21. Samel A, Wegmann HM, Vejvoda M, Maass H, Gundel A, Schütz M. Influence of melatonin treatment on human circadian rhythmicity before and after a simulated 9-hr time shift. *Journal of Biological Rhythms* 1991; 6(3):235-248.
22. Arendt J, Aldhous M, Marks V. Alleviation of jetlag by melatonin: preliminary results of controlled double blind trial. *British Medical Journal* 1986; 292:1170.
23. Stone BM, Turner C. Promoting sleep in shiftworkers and international travelers. *Chronobiology International* 1997; 14:133-144.
24. Redfern PH. Can pharmacological agents be used effectively in the alleviation of jet-lag? *Drugs* 1992; 43:146-153.
25. Walsh JK, Muehlbach MJ, Schweitzer PK. Hypnotics and caffeine as countermeasures for shiftwork-related sleepiness and sleep disturbance. *Journal of Sleep Research* 1995; 4(suppl 2):80-83.
26. Seidel WF, Roth T, Roehrs T, Zorik F, Dement WC. Treatment of a 12-h shift of sleep schedule with benzodiazepine. *Science* 1984; 224:1262-1274.
27. Baird JA, Coles PK, Nicholson AN. Human factors and air operations in the South Atlantic campaign. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1983; 76:933-937.

28. Nicholson AN, Stones BM. Heterocyclic amphetamine and caffeine on sleep in man. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1980; 9:195-203.
29. Nicholson AN, Turner C. Intensive and sustained air operations: potential use of the stimulant, pemoline. *Aviation Space and Environmental Medicine* 1998; 69(7):647-655.
30. Buguet A, Montmayer A, Pigeau R, Naitoh P. Modafinil, d-amphetamine and placebo during 64 hours of sustained mental work. II. Effects on two nights of recovery sleep. *Journal of Sleep Research* 1995; 4:229-241.
31. Lagarde D, Batéjat D. Disrupted wake-sleep rhythm and performance: advantages of modafinil. *Military Psychology* 1995; 7:165-171.
32. Lagarde D, Batéjat D, Van Beers P, Sarafian D, Pradella S. Interest of modafinil, a new psychostimulant, during a sixty-hour sleep deprivation experiment. *Fundamental and clinical pharmacology* 1995; 9:271-279.
33. Bonnet M, Gomez S, Wirth O, Arand D. The use of caffeine versus prophylactic naps in sustained performance. *Sleep* 1995; 18:97-104.
34. Quinlan P, Lane J, Aspinall L. Effects of hot tea, coffee and water ingestion on physiological responses and mood: the role of caffeine, water and beverage type. *Psychopharmacology* 1997; 134:164-173.
35. Sicard B, Perault M, Enslin M, Chauffard F, Vandell B. The effects of 600 mg of slow release caffeine on mood and alertness. *Aviation Space and Environmental Medicine* 1996; 67:859-862.
36. Lagarde D, Batéjat D, Sicard B, Trocherie S, Chassard D, Enslin M, Chauffard F. Slow release caffeine: a new response to the effects of a limited sleep deprivation. *Sleep* 2000; 23(5):651-661.
37. Beaumont M, Coste O, Batéjat D, Piérard C, Turner C, Sicard B, Stone B, Lagarde D. Continuous operation: interest of a combined use of a hypnotic and a psychostimulant in maintaining operational capability. 72nd congress of the Aerospace Medical Association. Reno, NV, USA, 2001.
38. Wright KP, Badia P, Myers BL. Caffeine and light effects on nighttime melatonin and temperature levels in sleep deprived humans. *Brain Research* 1997; 747:78-84.
39. Arendt J, Aldhous M, Marks V. Alleviation of jet lag by melatonin. *Annual Review of Chronopharmacology* 1986; 3:49-51.
40. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology. Techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington, DC, 1968.
41. Kushida CA, Poyares D, Colrain I, Sherrill C, Tu T, Gelber S, Hyde P, Dement WC. Subjective and objective measures of drowsiness in relation to sleep debt. *Sleep* 2000; 23(Abstract supplement 2):A247.
42. Lagarde D, Chappuis B, Billaud P, Ramont L, Chauffard F, French J. Evaluation of pharmacological aids on physical performance after a transmeridian flight. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2001; 33(4):628-634.
43. Reid K, Dawson D. Correlation between wrist activity monitor and electrophysiological measures of sleep in a simulated shiftwork environment for younger and older subjects. *Sleep* 1999; 22(3):378-385.
44. Lockley SW, Skene DJ, Arendt J. Comparison between subjective and actigraphic measurement of sleep and sleep rhythms. *Journal of Sleep Research* 1999; 8:175-183.
45. Brown A, Smolenski M, D'Alonzo G, Redman D. Actigraphy: a means of assessing circadian patterns in human activity. *Chronobiology International* 1990; 7:125-133.
46. Patat A, Rosenzweig P, Enslin M, Trocherie S, Miget N, Bozon MC, Allain H, Gandon JM. Effects of a new slow release formulation of caffeine on EEG, psychomotor and cognitive functions in sleep-deprived subjects. *Human Psychopharmacology Clinical and Experimental* 2000; 15(3):153-170.
47. Hindmarch I. Critical Flicker Fusion Test (CFF): the effects of psychotropic compounds. *Pharmacopsychiatry* 1982; 15:44-48.

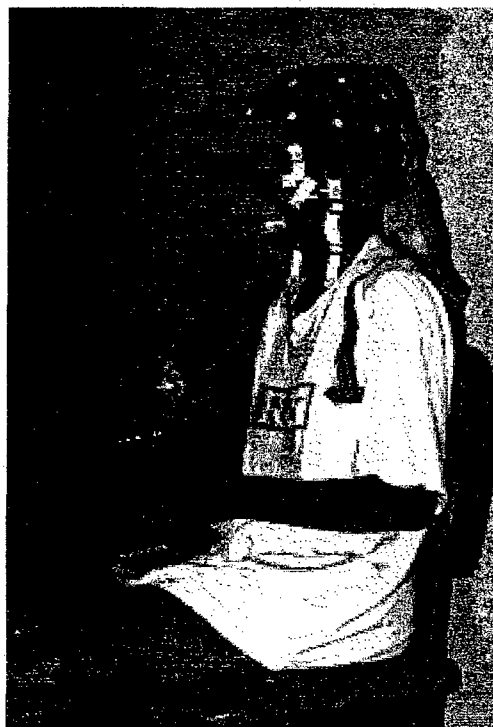
48. Bond A, Lader MH. The use of analog scales in rating subjective feelings. *British Journal of Clinical Psychology* 1974; 47(211-218).
49. Piérard C, Beaumont M, Enslin M, Chauffard F, Tan DX, Reiter RJ, Fontan A, French J, Coste O, Lagarde D. Effects of slow release caffeine or melatonin treatment in correcting the desynchronization of the endogenous melatonin and cortisol rhythms induced by an eastward 7-hour jet-lag. *European Journal of Applied Physiology* 2001; in press.
50. Lavie P. Ultrashort sleep making schedule. "Gates" and "forbidden zones" for sleep. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1986; 63:414-425.
51. Linde L. Mental effects of caffeine in fatigued and non-fatigued female and male subjects. *Ergonomics* 1995; 38:864-885.

S.T.R.E.S. Battery

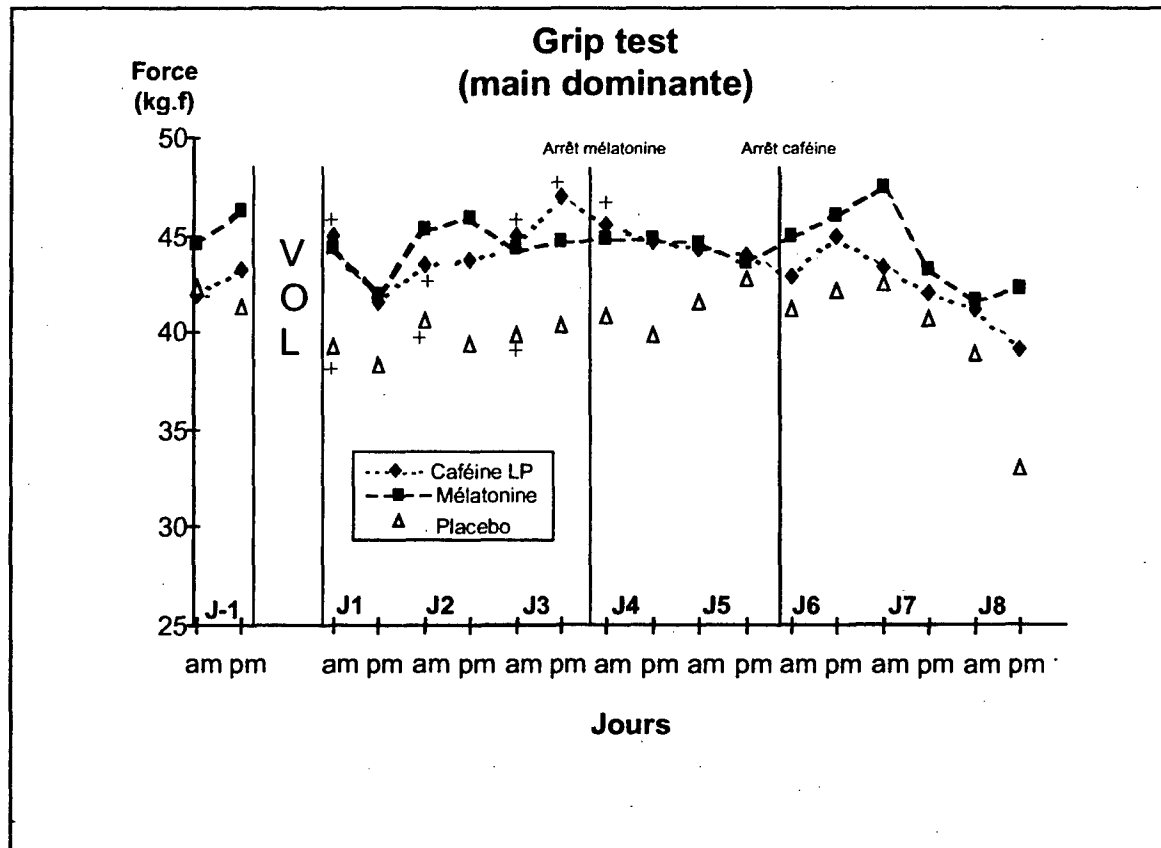


Opération PEGASE

Grip Test



Opération PEGASE



JUMP TEST



Opération PEGASE

Page intentionnellement blanche

This page has been deliberately left blank